Dott. G. FICHERA

Controllo e critica in oncologia

ROMA

TIPOGRAFIA DEL SENATO

1912

Dott. G. FICHERA

Controllo e critica in oncologia

ROMA

TIPOGRAFIA DEL SENATO

1912

Dott. G. FICHERA

Controllo e critica in oncologia.

Il lavoro di Uffreduzzi: « Innesti di tumori e autolizzato fetale e neoplastico » pubblicato in questo *Archivio*, richiama l'attenzione per più ragioni. Vi si distinguono una parte sperimentale, di controllo: cui ciascuno potrebbe attribuire il giusto valore, se tutti conoscessero, anche in dettaglio, le ricerche che si crede aver sottoposto a verifica; ed una parte critica: svolta secondo le vedute dell'Autore.

Farò una disanima della prima e sarà breve: poichè, basterà contrapporre dati a dati, per fornire gli elementi di giudizio al Lettore. Mi intratterrò poi estesamente sulla seconda: per le considerazioni generali cui tende, in base ad elementi che ritengo giusto completare con l'esame della recente bibliografia.

Nell'istituire le proprie indagini, complemento di altre della stessa natura, l'A. dichiara di aver compiuto opera di revisione e segna con sue parole i canoni del controllo. Egli dice che, la ripetizione delle altrui ricerche, specie se ad esito negativo, ha significato solo quando siano osservate le precise, identiche condizioni: « Dovendo fare ricerche di controllo, il cui eventuale valore negativo, poggiava esclusivamente sulla assoluta identità di tecnica, io mi sono attenuto alla tecnica di quest' ultimo (Fichera) ».

Ciò premesso, conviene subito vedere come Uffreduzzi abbia tradotto in pratica la sua definizione.

Per ogni quesito oncologico, principale o minore, sottoposto al-

l'esperimento, si è assodata l'importanza dello stipite adoperato in relazione ai risultati ottenuti. Dai primi studi di Jensen, Jobling, Ehrlich, Apolant, Gierke, Bashford, Haaland, ai più recenti di Schöne, Lewin, Blumenthal, Levin J., Russell la constatazione è unanime. Nelle questioni di immunità e di terapia la osservazione è stata da ogni parte riconosciuta, anche riguardo ai tessuti non neoplastici.

Ad esempio, per l'immunizzazione ai tumori mediante tessuti normali, da più anni, sono state messe in evidenza cospicue differenze per l'uso di tessuti identici in diverso stadio di evoluzione: embrionali o adulti, e di tessuti affini, di uguale derivazione blastodermica: tolti nello stesso periodo vitale. Dalle prime esperienze di Schöne, Bashford, Michaelis, Jobling, Moreschi alle odierne di Higuchi,(1) è un continuo ribadimento dello stesso principio.

Allo stesso modo, per la refrattarietà acquisita mediante innesti neoplastici precedenti, è stato riconosciuto il vario potere dei singoli stipiti, e si è ottenuta la spiegazione di molte divergenze, sorte dapprima, fra le scuole di Francorte e di Londra, non che tra Borrel, Michaelis, ed altri.(2)

Parallelamente nel campo della terapia mediante tessuti, sebbene le prove datino da minor tempo, già è stata fatta la stessa constatazione, da chi ha impiegato più ceppi, e circa gli autolizzati si sono avute le osservazioni di Lewin C., di Levin J. e di F. Blumenthal.(3)

(1) Appena alcuni mesi or sono, Higuchi così concludeva un minuzioso studio comparativo sulle proprietà immunizzanti di varî tessuti omogenei: « Mouse placenta produces a strong immunity against transplanted carcinoma and sarcoma in this animal. It is surpassed in efficiency only by embryo skin and by mammary gland. This power is not due to the contained blood, but largely to the proprer placental tissue elements ».

(2) Difatti, poche settimane addietro, a capo delle proposizioni tratte da numerosissime esperienze sull'argomento, Russell poneva queste parole: « The first of these (conclusions) is that different tumour parenchymata vary widely in their power of inducing resistance. This is a decision of considerable importance, and will undoubtedly prove of value in reconciling many apparently contradictory observations in the field of immunity ».

(3) Lewin distingue chiaramente la diversa attività degli stipiti: « Es können sich aber auch die Tumoren selbst sehr verschieden verhalten. So habe ich den

Ora, proprio, in relazione a quanto han rilevato Lewin e Blumenthal è da notare che Uffreduzzi ha avuto a sua disposizione lo stipite S. 6 di Ehrlich mentre io ho sperimentato con W. 10, 20. Inoltre, mancano prove con ripetuti procedimenti e vario materiale, per garantire che verso il tumore attecchito e sviluppato, gli autolizzati non fossero, secondo può accadere, per loro stessi inefficaci. Ciò è lecito dubitare, pure, dal fatto che Uffreduzzi non ha rilevato effetti spiccati nemmeno per iniezione in sito; mentre i fenomeni consecutivi a tale atto, da me descritti, sono stati veduti da Cimoroni e da Caravani.(1)

Ma, sebbene tutto ciò sia indispensabile ad un controllo detto scrupoloso, io voglio fare astrazione dai sovrastanti preliminari, che avrebbero potuto ritardare od imbarazzare le ricerche di Uffreduzzi. E mi limito a chiarire in qual modo siano state rispettate le altre condizioni alla portata dell'A., dalle quali non avrebbe dovuto dipartirsi per potere concludere fondatamente.

Ecco nel modo più esatto e schematico il procedimento indicato da me e quello adottato da Uffreduzzi.

Eindruck, dass unser Tumor *G* von allen 3 verwendeten Sarkomstämmen die besten Resultate gibt, der Tumor *T* die schlechtesten».

Blumenthal fa un rilievo ancora più intimo e preciso, allorchè asserisce che fino da uno stesso ceppo, a seconda dell'innesto da cui si preleva il materiale, si possono ottenere risultati differenti: «Dasselbe ist der Fall bei der Bereitung des Autolysats. «Ferner zeigte sich, dass die breiige Masse bedeutend wirksamer ist als der flüssige Teil. Wenn ich daher in meinen Versuchen nur 25–30 p. Ct. als Heilung zu bezeichnende Rückgänge der Tumoren gesehen habe, so liegt dies daran, dass ich auch diejenigen Versuche in denen die Autolysate an und für sich unwirksam waren, mitgerechnet habe.

«War ein Autolysat überhaupt wirksam, so wirkte es auch fast in allen Fällen. Als Wirkung bezeichne ich vollständiges Verschwinden oder Ruckgänge um mindestens ein Drittel des Volumens. Bei solchen wirksamen Autolysaten betragen die negativen Resultate höchstens 25 p. Ct.».

(1) Cimoroni ha scritto, in proposito: «cinque topi (su sei) morirono dopo 2–3 giorni dall'iniezione eseguita nello spessore del tumore: tutta la massa neoplastica si era fusa ed era diventata una poltiglia grigiastra, il liquido iniettato era sterile come fecero fede le iniezioni eseguite in altri topi portatori di tumore e normali».

FICHERA

« *Etiologia del cancro - Tumori - Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi* ».

Preparazione: « Con ogni cautela asettica, i prodotti di autolisi vennero preparati da embrioni o da feti piccolissimi di ratto, tagliati in frammenti minuti in soluzione fisiologica, 1 gr. per ogni 10 cmc., sotto uno strato di toluolo e tenuti in stufa a 37° non meno di tre mesi ».

Uso

« In un altro lotto di animali feci l' innesto dello stesso stipite; indi, al decimo giorno essendosi già costituite delle formazioni di volume

UFFREDUZZI

« *Innesti di tumori e autolizzato fetale e neoplastico* ».

Preparazione: « L'autolizzato fu preparato colla tecnica già descritta nella nota precedente, (1) e per facilitarne l'uso, conservandone la sterilitá, fu spesso aggiunto del cumolo e qualche volta fu usata l'acqua cloroformizzata. L'autolizzato fu sempre usato di almeno quindici giorni e conservato alla temperatura-ambiente, dopo essere rimasto nella stufa a 37° ».

(1) L'autolisato veniva preparato mettendo a macerare in soluzione fisiologica degli embrioni di coniglia o di cavia, finemente triturati, nella stufa a 37°. La macerazione durava da quindici giorni ad un mese, ma in genere dopo quindici giorni ho riscontrato attivi gli autolisati. La preparazione in peso era approssimativamente di 10 gr. di tessuti per 1000 gr. di soluzione fisiologica.

Uso:

« Le iniezioni venivano praticate nella dose di $^1/_2$ cm³ tutti i giorni per venti giorni dopo l' innesto; per una serie di ciascun gruppo fu-

variabile da una mandorla ad una noce, scelsi gli otto con tumori più cospicui e incominciai le iniezioni, lasciando gli altri quattro per il controllo.

« Gli ultimi morirono tutti entro 39 a 46 giorni. Gli otto ricevettero sei iniezioni di autolizzato (0.10-0.25 di cmc.) nel corso di un mese e mezzo ».

rono prolungate per oltre un mese (la seconda serie per ciascun gruppo). Le iniezioni venivano praticate nel sottocutaneo, lontane però dalla sede dell'innesto. Nella quinta serie del primo gruppo e nella quarta del terzo furono praticate nella sede dell' innesto senza risultato apparente ».

« L' autolisato preparato colle norme e nelle dosi già indicate nella mia prima nota è tossico nella dose di 4 cm^3 per un ratto di 40 gr. uccidendolo quasi costantemente in 7 od 8 ore; dell'autolisato neoplastico bastano in media 3 $cm.^3$ ».

Al primo sguardo balzano fuori le grandi differenze fra i due metodi, sebbene il secondo sia definito la precisa ripetizione del primo. Invero, io praticavo in media sei iniezioni distribuite nel corso di un mese e mezzo, ossia una ogni settimana, Uffreduzzi inietta quotidianamente per 20 giorni o per oltre un mese; io adoperavo dosi crescenti da cmc. 0.10 a cmc. 0.25, cioè complessivamente un centimetro cubico circa lungo 45 giorni, Uffreduzzi somministra da principio alla fine $^1/_2$ cmc., partendo da una dose doppia di quella massima da me in ultimo iniettata, e introduce in pochi giorni da 10 a 15 e più centimetri cubici di autolisato.

Nè basta, chè se il controllo della dose letale è ben eseguito, come si dovrebbe, su animali della stessa taglia di quelli da esperimento, Uffreduzzi ha ancora di più aumentato la sproporzione, scegliendo ratti molto giovani del peso di 40 gr., mentre io ho sperimentato su ratti di regolare sviluppo del peso medio di 120 a 160 gr. pei quali la dose di 3-4 cmc., da Uffreduzzi nei suoi animali riscontrata prontamente mortale, da me non è stata trovata capace di determinare il decesso.

Da questi dati numerici chiaramente risulta come Uffreduzzi nei ratti con tumore, abbia introdotto una quantità di autolizzato da 10 a 15 o più volte superiore a quella da me indicata, con una enorme differenza resa ancora maggiore, elevata forse al triplo od al quadruplo, dalla diversa taglia degli animali.

Ora, che le dosi alte e frequenti di autolisato nuocciano e provochino lesioni di varî visceri viene dimostrato da ricerche estese e minuziose mie, di Brancati, di Caravani, in base all'esame metodico degli organi degli animali iniettati: ossia, con una indagine che manca nel lavoro di Uffreduzzi. Di guisa che si può ben spiegare la minore resistenza di animali danneggiati anzi che aiutati nella difesa. Inoltre, l'importanza della dose di tessuti nella immunizzazione e nella terapia, con gli esiti diversi ch'essa può indurre col suo variare, emerge da molte ricerche, tra cui sono quelle di Jobling, Bashford, Jensen, Gussio, Higuchi dalle quali conosciamo che dosi inopportune pongono gli animali in condizione di ipersensibilità.

Ma, non occorre indagare fra le pubblicazioni altrui per trovare la spiegazione di risultati contraddittorî: basta di fatti rimanere fra note e lavoro di Uffreduzzi.

Quest'Autore, mentre ottiene risultati nulli, e nega quindi l'azione degli autolizzati sugli innesti neoplastici, riferendoli alla minor labilità di questi, asserisce d'altra parte: « che l'autolisato possegga un'attività citolitica generale è cosa assolutamente sicura, le mie ricerche, già altrove riferite, lo confermano pienamente ».

Orbene, nelle citate ricerche si tratta di saggi del potere dei prodotti di autolisi su innesti fetali o adulti, riusciti chiaramente, si può anche dire costantemente, positivi, con involuzione dell'innesto, e per i quali la regressione è attribuita dall'A. alla maggior labilità conferita dall'innesto ad elementi meno attivi e rigogliosi di quelli neoplastici. Di fronte a ricerche, di cui una è continuazione dell'altra, ed alle quali tutte si vuol dare valore di controllo a studi precedentemente apparsi, ognuno crederebbe di trovare la sola differenza sperimentale in quella diversa labilità contemplata nella interpretazione di Uffreduzzi. Invece, come l'A. non ha osservato i principii dettati nel suo ultimo lavoro,

così nella nota antecedente non ha impiegato la tecnica da lui stesso seguìta nel lavoro ultimo, nè a quella da me indicata. Vi è di più: nella medesima nota fra due gruppi di esperimenti che devono controllarsi a vicenda le dosi sono diverse.

Non ripeto le differenze sopra rilevate, nel raffronto già istituito, mi limito a ricordare che nella nota Uffreduzzi ha proceduto altrimenti: in un gruppo (trapianti di ovaie di feti) dell'autolisato « venivano iniettati 4 o 5 cm.^{3} in 2-3 volte a distanza di pochi giorni », nell'altro (trapianti di ovaie e di tiroide adulte) « trattava gli animali con cinque iniezioni di 1 cm.^{3} di autolisato nei primi giorni dopo l'innesto ».

Si vede da ciò come Uffreduzzi non segua mai le stesse norme per alcun controllo, distruggendo ciò che egli stesso riconosce canone essenziale di ogni più elementare riprova. Egli varia le dosi financo nelle sue ricerche da paragonare, tuttavia per innesti normali e sino a tanto che non esagera estremamente le dosi, ha fatti di involuzione, quanto agli effetti anche specifici: poichè regredisce solo l'innesto mentre gli organi sani omologhi restano integri; ma, allorchè, in animali deteriorati dalla presenza del tumore, impiega dosi prima nè da lui e tanto meno da me adoperate ha risultati differenti.

So bene, tuttavia, che Blumenthal e Lewin C., citati da Uffreduzzi, che Cimoroni e Levin J., aggiungo io, hanno constatato guarigione anche con dosi di autolizzato diverse da quelle da me impiegate; so ancora che la dose e gli intervalli rappresentano dati cardinali di cui da varî sperimentatori si ricercano ancora i limiti e l'ottimo. Ma, in ogni caso, quegli Autori han dato conferma, qualcuno anzi toglie occasione da lievi differenze di procedimento per pretese di originalità. Nessuno ha asserito di eseguire uno scrupoloso controllo. Ciò ha affermato Uffreduzzi che, come si è visto, ha continuamente cambiato dosi e intervalli, financo fra due suoi gruppi da raffrontare, e non ha, quindi, diritto al riconoscimento di quei risultati che non derivano da un controllo vero, come egli stesso teoricamente lo intende.

Nella parte critica del suo lavoro Uffreduzzi esamina, come una produzione isolata, le ricerche e le considerazioni da me esposte da

tempo. Egli, difatti, non si riferisce alle pubblicazioni succedutesi fino ad oggi, strettamente attinenti al tema svolto, meno che per tre o quattro Autori, sui quali anche presso di noi si è scritto più volte.

Dato ciò, procurerò riparare alle omissioni, affinchè sia possibile formarsi idee più larghe e precise, e per correggere le deviazioni che riferimenti frammentari possono facilmente cagionare.

Invero, tale deformazione noto allorchè Uffreduzzi, dalle prime pagine, respinge la « supposta affinità fra tessuti embrionali e neoplastici » e quando Roncali asserisce che ammetto l' analogia fra tessuti embrionali e neoplastici, malgrado i risultati altrui sugli innesti fetali.[1]

Asserzioni simili possono far credere che io, in contrasto con altri Autori, sostenga l' analogia fra tessuti embrionali e fetali, in base ai risultati sugli innesti. Questa opinione sarebbe erronea, poichè sono stato fra i più recisi assertori della mancata dimostrazione della teoria dei germi aberrati negli esperimenti di innesti embrionali, mentre ho poggiato il parallelo da Uffreduzzi e Roncali respinto, su fatti diversi, oggi confermati, e rafforzati da molti altri recentissimi.[2]

(1) Roncali scrive: « Non ritorneremo sugli esperimenti fatti con innesti di tessuti embrionali, perchè già avete udito come queste indagini abbiano dato l' ultimo tracollo alla già vacillante dottrina dei germi embrionali ectopici del Durante. Nè poteva essere altrimenti. Non c' è che Fichera, il quale, con una persistenza in verità degna di miglior causa, e in opposizione con tutto quanto ebbero a rilevare numerosi sperimentatori cogli innesti con tessuto embrionale, che non si sia peritato di proclamare: la completa analogia di comportamento fra tessuto embrionale e tessuto neoplastico ».

(2) Riguardo il valore ed il significato degli innesti embrionali io mi sono così espresso: « Appare quindi evidente la possibilità per i tessuti innestati di proliferare; ma la evoluzione non è senza limite: ciò dimostrano le esperienze di maggiore durata. L' involuzione cui gli innesti prima o poi vanno incontro, vieta di accettare la significazione e, quindi, la denominazione che agli innesti medesimi hanno assegnato Leopold, Féré, Askanazy e Jentzer.

« Questi Autori definendo le neoformazioni ottenute « teratomi » hanno ritenuta dimostrata sperimentalmente la genesi embrionale dei tumori misti, conforme alla teoria emessa da Durante e sostenuta da Cohnheim.

« Ma lo studio completo dell' evoluzione degli innesti, a parte le note morfologiche insufficienti da sole per una classificazione biologica, dimostra che se i tessuti embrionali a differenza di altri adulti anche corrispondenti, possono attecchire e pro-

Il raffronto sulla biologia generale degli elementi dotati di attive proprietà di sviluppo istituito da me, non poggia sulla eventuale e mancata genesi di tumori da innesto embrionale, ma su altri dati: ad esempio, il comportamento dei derivati dei varî foglietti blastodermici normali o neoplastici esposti a temperature abnormi, l' influenza della gravidanza sul decorso degli innesti; la possibilità di immunizzare mediante cellule di organi o di blastomi; l' azione di autolizzati istogeni in animali portatori di innesti.

Or, per ognuno di questi dati, oltre le mie ricerche, esiste una letteratura in base alla quale si può stabilire, con opportune vedute, il paragone da me tratteggiato.

Sul contegno dei tessuti embrionali alle temperature estreme, alte o basse, vi sono i lavori di Rasumoff, Jentzer, Askanazy, e per quelli neoplastici esistono le pubblicazioni di Durante, Jensen, Ehrlich, Apolant, Borrel, Jobling, Morpurgo, Donati e Gussio.

Intorno all' influenza della gravidanza sugli innesti embrionali si sono aggiunte alle mie le ricerche di Alessandri, Rous, Askanazy, Freund e per gli innesti neoplastici esistono anche le indagini di Haaland, Sticker, Borrel, Lewin C., Cuenot e Mercier.

Circa la immunizzazione agli innesti di tessuti normali (adulti, embrionali) o neoplastici mediante precedenti innesti di organi svariati oltre le primitive di v. Dungern, Bashford, Murray e Cramer, Michaelis, Borrel e Bridré si conoscono le note recenti di Schöne, Moreschi, Rous, Bilancioni, Craster, Da Fano, Higuchi, Russell, Braunstein, Brancati, Magnini; mentre, sono anche noti i lavori sulla immunizzazione agli stipiti virulenti a mezzo di precedenti innesti di stipiti neoplastici regre-

liferare, mancano però di un carattere essenziale ai tumori propriamente detti, qual' è quello della indefinita progressività ».

Ove il brano sopra riferito non basti a precisare che la mia opinione sugli innesti embrionali non è diversa da quella della maggioranza degli Autori, e che io non identifico, in base all' esito degli innesti, il comportamento fra tessuti embrionali e neoplastici, ognuno può leggere le parole con le quali ho commentato le ultime ricerche mediante cui Askanazy crede d' aver ottenuto tumori veri e propri da innesti embrionali.

diti: Jensen, Gaylord, Clowes e Baeslack, Ehrlich, Bashford, Schoene, Russell, Da Fano, Gussio.

Infine, l' azione regressiva degli autolizzati sugli innesti normali in attecchimento ed evoluzione, dimostrata da me e confermata da Uffreduzzi, trova riscontro in quella identica sui tessuti neoplastici innestati rilevata, oltre che da me, da Blumenthal, Cimoroni, Lewin C., Levin J., Caravani.

Molti dei contributi ora citati ho esposto largamente nel mio lavoro: Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi, stimo quindi superfluo insistervi ora e preferisco richiamare con maggior larghezza altri nuovi dati.

Invero, l'analogia biologica da Uffreduzzi criticata e da me contenuta entro i limiti segnati da così numerose e autorevoli ricerche, è stata negli ultimi mesi rafforzata ed estesa per molti altri versi da Woglom, Da Fano, Kraus, Ishiwara, Rosenthal.[1].

(1) Woglom, a proposito delle modificazioni indotte nell'innesto per refrattarietà acquisita da innesto neoplastico precedente o da innesto embrionale, così scrive: « Furthermore, as no difference could be detected between grafts taken from rats treated with embryo skin, and those removed from animals which had undergone a previous unsuccessful inoculation with tumour, it is concluded that resistance is similar in the two cases ».

Similmente, Da Fano, circa le reazioni che da parte dell'ospite si svolgono intorno all'innesto in animali immunizzati, asserisce: « The reaction around a tumour graft implanted in a mouse treated with mouse embryo skin is the same as that described in mice immunized with tumour tissue ».

Ancora, a proposito di ricerche sul comportamento delle cellule embrionali cimentate con siero di sano e di canceroso, come in precedenza avevano fatto Freund e Kaminer, recentemente, Kraus e Ishiwara han concluso: « Menschliche embryonale Zellen zeigen biologisch ein anderes Verhalten als Organzellen Erwachsener (Leber), da sie vom menschlichem Serum stärker gelöst werden. Dadurch weisen sie eine biologische Uebereinstimmung mit Karzinomzellen auf ».

Su altra via, il parallelo è stato sostenuto anche per ciò che riguarda le reazioni biologiche che le due categorie di tessuti possono destare. Infatti Kraus sintetizza nel seguente modo le ricerche eseguite a tale scopo: « Aus dem Vorangehenden würde zunächst die wichtigste Tatsache sich ergeben, dass die Tumorzellen gleiche Antigene enthalten wie normale Organzellen und weder quantitative noch qualitative Unterschiede feststellbar sind ».

E Rosenthal, il quale ha dimostrato l'analogia fra tessuti embrionali e neopla-

Dunque, il parallelo da me posto è stato svolto ampiamente e rivelato assai più profondo di quello che potesse a principio sembrare, sempre vertendo sugli attributi comuni ad elementi cellulari caratterizzati da attivo accrescimento.

Le analogie sono state anche estese alle modificazioni che nell'ospite induce lo svolgersi di una rigogliosa proliferazione embrionale o neoplastica. In tale senso depongono le ricerche comparative, in gravidanza e nei cancerosi, riflettenti le modificazioni del ricambio, Falk, Saxl e Salomon, Falk e Hesky, Novak e Porges, le modificazioni delle proprietà citolitiche del siero, Kraus, v. Graff, Januarius, v. Zubrzycki, Winternitz, Rosenfeld, ed altri poteri biologici, Fulchiero, Gaifami P.

Quindi, non devo in alcun modo ritoccare il raffronto che, con le riserve e i limiti chiaramente espressi, ho tra i primi indicato; anzi, mi pare ch'esso esca ribadito dalle recenti ricerche.

I.

Vengo, ora, ai commenti di Uffreduzzi sulle tre proposte principali da me enunciate.

stici anche attraverso la reazione di Weichardt, così riassume il parallelo allo stato attuale: « 1) In den Versuchen, welche mit fötalen und Krebszellen der Freund-Kaminerschen Zellreaktion bisher angestellt wurden, zeigte sich, dass dieselben einen weitgehenden Parallelismus aufweisen. 2) Das Serum krebskranker Menschen und das fötale Serum verhalten sich bei der Zellreaktion ganz gleich, indem sie weder Krebszellen, noch fötale Zellen zu lösen imstande sind. 3) Einen weiteren Vergleichspunkt in dieser Richtung stellt das biologische Verhalten der betreffenden Eiweisskörper vor: das Serum der mit Mäuse-Embryoneiweiss behandelten Meerschweinchen reagierte bei der Epiphaninreaktion mit dem Mäusekrebsantigen, und umgekehrt Mäusekrebs-Meerschweinchenimmunserum gab mit Mäuseembryonenantigen eine positive Reaktion. 4) Fötale Gewebe zeigen ebenso wie Krebsgewebe eine gesteigerte Autolyse; ferner ist bei denselben die Menge der Katalase vermindert. 5) Es ist anzunehmen, dass das Wachstum an und für sich in der Struktur der Zelle, vielleicht in ihrem physikalischen oder chemischen Aufbau solche biologische und funktionelle Eigenschaften oder Veränderungen erzeugt, welche dann in einer ähnlichen oder identischen Reaktionsweise zum Ausdruck kommen. 6) Es kann also auf Grund dieser Versuche angenommen werden, dass zwischen dem biologischen Verhalten der fötalen und Krebszellen, sowie zwischen ihren Eiweissarten ein deutlicher und weitgehender Parallelismus vohanden ist, welcher durch Heranziehen feiner biologischer Methoden nachweisbar ist, und welchen ich im Sinne der obigen Betrachtungen deuten möchte ».

Comincio dalla prima: rapporto fra età e tumori. Tale relazione è ormai fuori di dubbio: intorno alla curva di frequenza nelle varie fasi della vita sono concordi le statistiche di Williams, Kolb, Rosenfeld, Buday, Menetrier, Redlich, Steinhaus, Dollinger, Bashford, D'Anna, Isaja. Però, secondo Uffreduzzi il decorrere di tale curva nel senso della evoluzione individuale, non allontana l'idea che la massima frequenza nell'età avanzata dipenda dal culminare di una disposizione infettiva.

Anzitutto osserverò come Schmidt abbia dimostrato, in base a cifre che l'indice per le infezioni nei malati di cancro è abnormemente basso; e, noterò, in linea particolare, come secondo Hansen e Soegaard sia rara la insorgenza di neoplasmi in individui colpiti da flogosi croniche, lepra e tubercolosi, anche se in maggioranza adulti o vecchi.

In secondo luogo aggiungerò che Bartel, avendo raggruppato tumori e malattie infettive, lascia rilevare che su 90 sarcomi non riscontrò alcun caso di malattia infettiva e su 632 cancri solanto sei volte registrò infezioni acute, ossia nella proporzione di 0.95 °/₀.

Inoltre, conviene osservare come la frequenza dei blastomi in relazione all'età sia inversa di quella dei morbi infettivi acuti o cronici.

A dimostrar ciò riporto le tre seguenti tabelle di Bartel.

MALATTIE INFETTIVE ACUTE.

Decennio	Uomini	Donne	Totale
	per cento	per cento	per cento
I e II	19.59	19.59	39.18
III	8.84	25.44	34.29
IV	12 »	16.6	28.6
V.	7 »	9.4	16.4
VI	8.6	5.7	14.3
VII	6.7	8.4	15.7
VIII a X . . .	7.6	6.6	14.2

TUBERCOLOSI.

Decennio	Uomini	Donne	Totale
	per cento	per cento	per cento
I e II	27.13	20.6	47.73
III	27.21	20.13	47.34
IV	21.4	18.1	39.6
V.	17.6	9.8	27.4
VI	10 3	5.3	15.7
VII	6.4	2.5	8.9
VIII a X . . .	3.8	13.3	17.1

EPITELIOMA E SARCOMA.

Decennio	Uomini	Donne	Totale
	per cento	per cento	per cento
I e II	2.01	2.01	4.02
III	2.43	2.65	5.08
IV	5.7	8.3	14 »
V.	14.2	19.8	34 »
VI	29.8	19.2	49 »
VII	28.5	32.5	61 »
VIII a X . . .	24.7	24.7	49.4

Dal confronto di queste tabelle si vede, con maggior precisione, ribadito l'asserto di Schmidt e Soegaard sulla mancanza di parallelismo fra infezioni acute o croniche e neoplasmi. Bartel stesso, poi, con le cifre da lui raccolte, permette constatare come la coincidenza esista tra malformazioni (arresti di sviluppo, deformità, iperplasie, tumori benigni) e blastomi propriamente detti.

Rapporto tra malformazioni e tumori (350 casi).

Casi privi di malformazioni e tumori maligni. . . .	26	7.4 per cento
Casi con malformazione	132	37.7 »
Casi con tumori	31	8.9 »
Casi con malformazione e tumore.	161	46.0 »

Ossia, su 350 autopsie 324 (92.6 °/o) presentavano deformità o tumori, mentre solo 26 (7.4 °/o) ne erano esenti.

Rapporto tra malformazioni, neoplasmi ed età.

Decennio	Casi	Malformazioni		Tumori		Malformazioni e tumori	
I	16	16	100.0 °/o	0	...	0	...
II.	46	29	63.0 »	1	2.0 °/o	16	34.7 °/o
III	86	50	55.5 »	4	4.8 »	32	37.2 »
IV	74	24	32.4 »	8	10.8 »	42	59.4 »
V.	53	10	18.8 »	5	9.4 »	38	71.7 »
VI	36	3	8.3 »	8	22.2 »	25	69.4 »
VII e VIII . ..	13	0	...	5	38.4 »	8	61.5 »
Totale . . .	324	132	40.7 °/o	31	9.5 °/o	161	50.0 °/o

Si rilevano dalle cifre soprastanti due dati: la presenza di aberrazioni o perturbamenti dello sviluppo, come fattore anatomico, la progressione dell'età come fattore biologico, e, la importanza del coincidere di essi. Intorno al primo elemento i rilievi di Bartel concordano con quelli di Einäugler e di Kollert; i quali tendono a stabilire caratteri anatomici per cui si identificherebbe una « pathologische Rasse » di individui disposti a tumori. Soggetti che presenterebbero come segni essenziali aberrazioni di sviluppo, arresti di formazione, persistenza di strutture fetali: cioè, prove di abnorme morfogenesi [1].

(1) Ancora più profonda diviene l'indagine con le ricerche di Meyer, il quale, recentemente, ha illustrato una serie ricchissima di aberrazioni embrionali e le ha

Più importante ancora è il dato biologico riguardante l'età. Difatti, appare evidente il sovrapporsi di esso ad altri elementi pur necessari, i quali però da soli ordinariamente sono insufficienti.

Abbandonate, dalla generalità degli Autori, le primitive ipotesi sull'influenza dell'età nella genesi dei blastomi, è venuta organandosi una serie di dimostrazioni sulla parte spiegata da pertubamenti delle correlazioni biochimiche.

Anzitutto è stata distinta nettamente la recettività dall'insorgenza; distinzione di cui pare non tenga gran conto Uffreduzzi.

Invece Bashford, Russel, Haaland, Contamin, Fichera, hanno ripetutamente chiamato l'attenzione su ciò: nell'età giovane le condizioni di ricambio sono attive e rigogliose, nè fanno difetto le sostanze nutritive, malgrado ciò i tumori spontanei sono rari, per l'equilibrio delle forze regolatrici delle proliferazioni, per la retta chemomorfosi. Ma, allorquando questa è alterata, come nei blastomi spontanei, o diviene inadequata come per l'innesto-neoplastico, allora lo sviluppo è rapido e rigoglioso per l'attivo metabolismo e la disponibilità nutritiva.

Che nell'età di disposizione ai tumori l'organismo umano differisca anatomicamente e funzionalmente da quello infantile o giovane, e che

poste in relazione con i corrispondenti tumori: «Also nicht mit der Menge allein will ich Eindruck machen, sondern zeigen, auf wie zahlreichen Einzelgebieten die kongenitalen Gewebseinschlüsse gefunden, und für die Cohnheimschen Lehre aus dem Gebiete der reinen Theorie herauszuheben und an der Hand von Tatsachen in den Einzelheiten zu prüfen».

Dal punto di vista dell'istogenesi e per limitate categorie di tumori, misti o congeniti, il fondamento anatomico dei germi aberrati può avere uguale valore che quello dei blastomeri. Nè vale obiettare la fatale atrofia di elementi dislocati e non funzionanti; chè altrettanto inattivi devono persistere i blastomeri per riferirvi la genesi dei tumori complessi. Anzi, se per talune formazioni embrionali un'attività può ammettersi (porzioni ghiandolari, endocrine; capsule surrenali ectopiche, tiroidi aberrate) non si può dire ciò di uno o più blastomeri che avrebbero sospeso la loro precipua funzione formativa.

In ogni modo, questi problemi istogenetici non comprendono la generalità dei casi, poichè è noto che neoplasmi possono sorgere o meglio spesso sorgono da elementi della vita estra uterina, i quali però conformemente ad altri, non sono in modo completo differenziati (morfo e chimicamente) ad esempio gli elementi neoformati delle ulcere croniche, del callo osseo, delle cicatrici.

la differenza nel dettaglio possa gradatamente istituirsi con numerose variazioni individuali è oggi noto per molteplici ricerche, di cui parecchie compiute in Italia.

Le indagini di Brancati, Cimoroni, Ricci, Magnini hanno cominciato ad illustrare le differenze anatomiche e funzionali più evidenti fra i varî periodi della vita, e ne han messo in luce il parallelismo con la curva di frequenza dei tumori.

Per citare una serie di osservazioni, ricorderò che tutto un sistema subisce successive, graduali modificazioni involutive mentre aumenta di pari passo la facilità all'insorgenza dei tumori: timo, milza, midollo osseo.

Il significato di questi studi si può trarre per vie molteplici. Per un verso, Cimoroni, Brancati, Rondoni, Goldmann, hanno osservato nei topi o ratti con tumori la iperplasia della milza, accompagnata dalla rinnovata attività ematopoietica del fegato e da quella esaltata del midollo osseo. Fatti questi in armonia coi reperti di aumento della massa sanguigna negli animali con tumori, messo in rilievo da Chisolm e da Gussio.

Le descrizioni degli Autori sopra citati e le loro interpretazioni concordano nel comparare le strutture rilevate a quelle embrionali e fetali, ossia di un periodo della vita in cui i tumori primitivi sono rari. Si ha così parallelamente alla condizione biologica inversa a quella della vecchiaia una inversa floridezza di talune strutture funzionali, cui si può attribuire il valore di base anatomica della immunità come fanno Goldmann e Brancati. Questi hanno veduto più distinte od esagerate quelle tessiture negli animali congenitamente immuni, in quelli resi refrattari, e financo nei topi e ratti in difesa spontanea con involuzione o scomparsa dell'innesto neoplastico.

Che singole strutture e funzioni abbiano importanza per la condizione oncogena dell'organismo risulta ancora dal differente destino dell'innesto diretto in varia sede studiato da Gussio, Brancati, Cimoroni. Ed infine sono fra i più validi argomenti in favore dell'intervento complesso delle singole funzioni, il vario grado di difesa che si può ottenere dai diversi elementi e aggruppamenti dell'organismo: globuli

rossi, milza, timo, fegato, pelle, testicoli; non che le variazioni della resistenza o recettività indotte dall' ablazione di differenti organi.

Ormai su questa via gli esperimenti vanno molipltlicandosi, dai primi saggi di Fichera sugli innesti in ratti castrati si passa già ad una lunga serie di prove, attraverso le quali la partecipazione alla oncogenesi delle varie secrezioni endocrine, compresi i materiali catabolici e istolitici, risulta palese dalle indagini di Grünbaum H. ed A., Rohdenburg, Bullock, Johnston, Levin J., Brancati, Almagià, Magnini.

Certo, con le ablazioni non si può spiegare tutta la genesi dei tumori, poichè si ammette che il maggior interesse abbiano perturbazioni qualitative dell'ambiente chemomorfotico sia dirette che secondarie ad altre quantitative, e si richiede la presenza di elementi non differenziati che costituiscano la disposizione anatomica locale allo squilibrio oncogeno generale.

Tuttavia le accennate ricerche possono nel loro complesso rischiarare la origine e le variazioni delle sostanze da cui il siero normale riceve il potere oncolitico, rilevato pressochè costante nei sani e riscontrato diminuito o scomparso nei cancerosi: Gussio, Hirschfeld, Kraus, v. Graff, Ishiwara, Zubrzycki, Rosenthal, Winternitz.

Ed ancora, la molteplicità e svariatezza di queste modificazioni il diverso ordine con cui si iniziano e seguono, la differente rapidità con cui intensificano o si compensano rendono ragione del succedersi e sovrapporsi dei singoli tipi di neoplasmi attraverso le età.

Qui, conviene ricordare che già da qualche tempo non si trova giusto dire con recisione che i sarcomi sono propri dei giovani ed i cancri dei vecchi. L' osservazione esatta dimostra che fra i tumori che, pure con numero ristretto, si riscontrano nelle prime età prevalgono i sarcomi; mentre fra quelli delle età successive predominano gli epiteliomi. Ma anche i sarcomi aumentano di percentuale con l' avanzare degli anni, sebbene con minore esagerazione dei cancri. Di guisa che si può asserire che i sarcomi precedono in comparsa e tengono dietro in progressione ai cancri (1).

(1) In proposito Bashford scrive: « It has long been recognised by pathologists that sarcoma is not peculiar to childhood, and the occurrence of sarcomata in con-

Or, il decorso statistico dei sarcomi e degli epiteliomi come ho sopra detto, può essere inteso oltre che con le modificazioni dell' attività proliferativa dei singoli tessuti, anche col vario modo di succedersi, esagerarsi ed intersecarsi dei perturbamenti chemomorfotici; i quali riguardano sostanze innumerevoli, quanto innumerevoli sono i prodotti delle attività cellulari e dei loro derivati, che si svolgono e combinano nell' organismo. Onde non vedo l' ostacolo del perturbamento unico, da le stesse sostanze, come vuole ammettere Uffreduzzi; ostacolo che dovrebbe rendere difficile interpretare il comportamento statistico di sarcomi ed epiteliomi.

Riconosciuta la esistenza di poteri difensivi contro i tumori, non mi sembra autorizzato obbiettare che, di fronte alla presenza delle medesime sostanze oncolitiche od inibitrici, mentre manca nei giovani lo sviluppo del cancro si ha quello del sarcoma e viceversa; e concludere che questo contrasto infirma l' ammissione di quei poteri. Poichè, come si è visto, nulla impone la limitazione della regolazione chemomorfotica su una sola sostanza od attività secretiva, intesa in senso lato, e tutto induce ad accogliere la possibilità di perturbamenti molteplici della correlazione morfogena, variabili con l' età.

Riguardo l'altra obiezione, secondo la quale se esistessero proprietà ostacolanti dovrebbero rilevarsi anche contro l' innesto, non ho che da ricordare l' immunità congenita, ammessa e dimostrata ormai da numerosi Autori: Jensen, Ehrlich, Bashford, Borrel, Michaelis, Loeb, Flexner, Lewin C., Brancati. Financo verso stipiti virulentissimi si trovano soggetti resistenti, e per quelli meno energici gli animali capaci di impedire l' attecchimento sono spesso in percentuale considerevole.

siderable numbers during adult life in hospital patient arouses a suspicion that they are probably much more frequent in later life than has been hitherto supposed.

« When the death rates of the two sexes at different age-periods are compared, it is found that the frequency of sarcoma increases as age advances in the manner long known to be characteristic of carcinoma ».

II.

Circa la seconda proposizione da me enunciata, Uffreduzzi scrive: « Il maggior valor del secondo argomento è ben evidente e proporzionato appunto alla maggiore precisione del concetto che lo informa ». Ma, come si vedrà, malgrado il valore e la precisione, i termini da me posti restano alterati e scambiati nelle obiezioni.

Io richiamava « la possibilità di rendere refrattari a stipiti virulenti di tumori animali recettivi, mediante tessuti normali adulti o embrionali ». Mi riferivo, cioè, all'immunità antineoplastica in genere.

Uffreduzzi, invece, invocando una teoria dalla grande maggioranza abbandonata o limitata ad alcune particolari manifestazioni, circoscrive l'immunità alle condizioni cui tale ipotesi parrebbe adattarsi.

Difatti, la teoria dell'immunità atreptica, nel senso di Ehrlich, di cui è ancora fautore Apolant, mentre gli altri oncologi se ne sono allontanati, viene qui invocata sulla base del decorso di innesti multipli contemporanei fin dall'inizio ovvero successivi, con o senza immediata exeresi dell'innesto precedente.

Solo su queste basi può essere consentito di scrivere « si comprende bene che il tumore sviluppandosi sottrae nutrimento all'ospite e in via subordinata sottrae specialmente quelle sostanze particolarmente adatte al suo sviluppo » e più ancora « la difesa dell'ospite si esaurisce con un precedente innesto ».

Invero, se queste affermazioni, specie la seconda, non si riferissero limitatamente alla difficoltà di attecchimento di un innesto successivo mentre il primo sviluppa, si cadrebbe in contradizione con gli esperimenti, oramai innumerevoli e concordi, da cui è emersa la immunità da innesti precedenti involuti e scomparsi.

Ma, per gli stessi esempi addotti da Uffreduzzi le sue illazioni non calzano a giudizio degli Autori medesimi che li hanno esposti

Circa la possibilità di attecchimento di un secondo, terzo e financo quarto innesto, con sviluppo contemporaneo, la dimostrazione è evidente nelle ricerche di Schöne, Gussio, Russell.

Quanto alla immunità da secondo innesto dopo exeresi del primo « Operationsimmunität », le cose stanno diversamente da quel che l'esposizione di Uffreduzzi farebbe credere.

Anzi tutto il fatto stesso della esistenza di tale immunità ammesso da Uhlenhuth, Händel, Steffenhagen, Schönburg, Dold, Bindseil, Gay, Meidner, è invece infirmato o ristretto da Apolant, Gussio, Russell, v. Graff e Ranzi.

Ove, poi, tutti gli Autori si trovano d'accordo si è nel riconoscere l'inopportunità di applicare l'ipotesi dell'atrepsia a spiegazione dei fatti osservati. Financo Apolant ricorre ad altra interpretazione e conviene nell'ammettere reazioni difensive.

Così è noto che secondo Uhlenhuth e seguaci, la resistenza dopo operazione si constaterebbe nei ratti radicalmente operati, non in quelli con residui e recidiva. Nel primo caso tutte le sostanze difensive operando sul nuovo innesto ne impedirebbero l'attecchimento, nel secondo accorrendo sui frammenti residui, per maggior elettività e pervietà, lascerebbero attecchire l'innesto successivo. A giudizio di Apolant, invece, la resistenza dopo operazione dipenderebbe da reazione all'assorbimento di elementi cellulari neoplastici e normali, in seguito alle manovre eseguite [1].

Quindi, la spiegazione principale delle peculiari manifestazioni di

(1) Nell'un caso e nell'altro, dunque, reazione e non difetto nutritivo; come giustamente osserva von Dungern: « Für die Frage der athreptischen Immunität ist dies jedoch belanglos, da Apolant ebenso wie Uhlenhuth eine Reaktionsimmunität zur Erklärung heranzieht ».

Opinione cui si associa Russell allorchè scrive, intorno a suoi recenti esperimenti in proposito: « This (operation-immunity) is determined solely by the reaction taking place between the animal and the tumour first implanted ».

Lo stesso parere, sugli esperimenti in esame, Klemperer ha manifestato nei giorni scorsi, scrivendo: « Unsere Versuche sprechen also gegen die Lehre von der Atrepsie. Wir sind wohl geneigt, zu ihrer Erklärung mit Uhlenhuth an wirksame Antistoffe zu denken ».

Con questa spiegazione avvalorata dalla adesione di von Dungern e di Klemperer, il meccanismo, in armonia con principî generali, fondato sulle proprietà degli stipiti e sulle reazioni corrispondenti degli ospiti, rende ragione delle diverse percentuali e dei disparati giudizi dei singoli Autori.

refrattarietà riportate da Uffreduzzi, non risponde a quella da lui applicata.

In ogni modo, il mio asserto non poggiava sulla resistenza al secondo innesto contemporaneo o subentrante al primo. Io mi riferivo alla immunità generale conferita da un primo innesto di tessuti già scomparso, talora da settimane o mesi, o dovuta all'iniezione di poltiglie o di costituenti di tessuti.

Allora richiamavo l'immunità da innesto neoplastico, pregresso, regredito già osservata da Ehrlich, Bashford, Murray, Cramer, Haaland, Lewin, Flexner e Jobling; più tardi confermata da v. Graff, Ranzi, Da Fano, Gussio, Brancati, Russell.

Richiamavo ancora l'immunità destata da innesto o trattamento con tessuti normali: cute e poltiglia di embrioni, globuli rossi, ghiandola mammaria, macerazioni di milza e di fegato, fino a quell'epoca constatata da vari Autori, Bashford, Schöne, Michaelis, Borrel e Bridré, Lewin, Apolant, Moreschi, Da Fano, Lewin J.; successivamente avvalorata con le ricerche di Braunstein, Lewin e Meidner, Brancati, Magnini, Higuchi, Woglom sulla refrattarietà da inoculazioni di poltiglia di milza, timo, placenta, rene (1).

Si tratta, dunque, di immunità comunemente ottenuta in condizioni diverse da quelle speciali prescelte nella citazione di Uffreduzzi e per le quali non si può fare affidamento sulla atrepsia, nè credo sulla presunta azione antitossica blastomicetica accennata da Sanfelice.

A respingere quest'ultima ipotesi; avanzata anche per l'immunità congenita di taluni animali, basta pensare che il siero di sangue

(1) E, qui, anche per la resistenza acquisita torna la analogia fra tessuti normali e neoplastici, secondo ho avanti accennato ed è stato riaffermato da varî Autori.

Proprio ora, Woglom, avendo studiato comparativamente i limiti della refrattarietà conferita da tessuto neoplastico, da pelle di embrione e da rene riassorbiti così ha concluso: « It is significant that the curves with the three tissues, spontaneous tumor, kidney, and embryo skin, should each other so closely, and the occurence renders extremely probable the view, previously expressed by Russell and by Woglom after an examination of very young grafts in immune mice and rats respectively, that the resistance elicited in each case is similar ».

di quegli animali i cui tessuti od organi danno refrattarietà non immunizza; che mentre l'antitossina ad una tossina unica dovrebbe essere comune alle specie animali capaci di fornirla, l'immunità da tessuti è circoscritta a quelli di animali omogenei, non solo, ma limitata per grado di efficacia fra tessuti immunizzanti e da innesto appartenenti allo stesso tipo istologico [1].

Perciò, credo che, escluse in genere le ipotesi di effetti atreptici e di un'azione antitossica, sia meglio in armonia coi fatti esposti e con altri cui accennerò, l'interpretazione secondo la quale l'immunità viene attribuita a sostanze oncolitiche direttamente immesse coi tessuti, o da queste modicamente e ripetutamente destate con stimolazioni su organi dotati di proprietà antagoniste, inibitrici delle proliferazioni neoplastiche.

Insieme coi fattori diretti, specie per le ricerche odierne, si verrebbe così ad avere una maggior produzione di sostanze oncolitiche moderata e temporanea, la quale può riscontrarsi con altri mezzi recenti di terapia sperimentale dei tumori [2].

(1) Contro l'opinione in esame parla esplicitamente Ehrlich, allorchè scrive: «Ich habe die feste Ueberzeugung gewonnen, dass die natürliche Immunität nicht auf die Anwesenheit von antimikrobischen Stoffen beruht, sondern nur durch rein zelluläre Kräfte bedingt ist».

(2) Difatti, financo a proposito dell'azione dei preparati di colina o di solfo colloidale, Sezcsi e Izar notano che, la lentezza degli effetti, la convenienza o necessità talora di iniezioni ripetute, la capacità di attecchimento di frammenti tolti da tumori in regressione da trattamento fanno pensare alla partecipazione dell'organismo con suoi prodotti, attraverso un'azione secondaria («mit einer ziemlich spät eintretenden Nachwirkung») od una reazione («azione indiretta sull'organismo»). Questa ipotesi merita attento esame, suggerito oltre che dalle considerazioni precedenti anche dal fatto che alcune delle sostanze recentemente adoperate, secondo le ricerche di von Hansemann, di Löhe son capaci di determinare quelle modificazioni strutturali ematoblastiche che negli ultimi tempi, descritte da Brancati, Cimoroni, Goldmann, sono state paragonate a quelle fetali e trovate rispondenti a stati difensivi od immuni. Stati ematoblastici provocati in ratti e topi mediante salasso da Cimoroni e Joannovics, con la determinazione di una maggior resistenza all'innesto constatata dal secondo dei citati Autori.

Tanto più vale chiarire le anzidette questioni biologiche riferentesi alla oncologia in quanto, con la ripresa di una antica osservazione di Lomer, da qualche tempo Theilhaber e Edelberg vantano l'efficacia del salasso periodicamente ripetuto dopo intervento, a complemento dell'operazione e contrasto alla recidiva, ed ac-

L'importanza del facile e molteplice variare di tali sostanze, grande sopratutto di fronte ad elementi in proliferazione attiva e protratta, risulta dalle parole stesse di Uffreduzzi. Difatti, mentre egli nega lo squilibrio oncogeno nei rapporti qualitativi e quantitativi, fra sostanze oncolitiche o inibitrici degli sviluppi e cellule neoformate, proliferanti, d'altra parte scrive: « È sicuro che durante la gravidanza l'organismo materno esercita sull'uovo un continuo potere inibitore, che tiene a freno lo sviluppo di esso, ed è noto che il feto si comporta rispetto all'organismo materno come un innesto di tessuto con alto potere proliferativo; è pure noto, che se questa inibizione della madre viene a mancare, l'innesto dell'uovo e la sua successiva proliferazione avviene con le caratteristiche della invasione neoplastica (chorioepitelioma). Il feto stesso impedisce però lo sviluppo eccessivo di un eventuale innesto o tumore, con un meccanismo che ricorda quello degli innesti consecutivi, esaurendo cioè il potere nutritizio dell'organismo ospite ».

Con questo esempio, Uffreduzzi, avvalora i principali concetti da me sostenuti e da lui prima combattuti. Con esso ammette due fattori alla genesi del corionepitelioma: la concorrenza nutritizia del feto, la cui soppressione agevola l'insorgenza del tumore, e la inibizione materna all'abnorme proliferazione placentare.

Ora è evidente che al primo fattore non spetta valore principale, difatti, con le stesse parole di Uffreduzzi, io potrei obiettare: l'aborto, l'asportazione dei feti non dà che una più larga nutrizione ed allora dovrebbe magari generarsi una placenta gigantesca non un corionepitelioma con tutti i suoi attributi neoplastici.

Se il corionepitelioma si produce, la importanza principale tocca

cennano a migliorate statitistiche, in base a tale metodo, di cui ripongono l'efficacia nelle modificazioni umorali ed ematoblastiche che il salasso medesimo ogni volta induce.

Perciò, da me, sono state istituite ed avviate indagini allo scopo di rilevare se metodi svariati che han dato risultati terapeutici nei tumori da innesto e che si tentano anche contro i neoplasmi dell'uomo, abbiano di comune la capacità di provocare uguali reazioni, da cui in parte dipenda la comunanza di taluni effetti riferibili, oltre che ai principî immessi, a produzione eccitata ed esagerata di sostanze elaborate dall'organismo.

alla modificata, insufficiente, pervertita inibizione proliferativa dell'ospite. Ed, invero, che gravi modificazioni interessanti per la genesi dei blastomi avvengano nella gravidanza, risulta ormai dalle numerose e varie ricerche biologiche, le quali come avanti ho accennato, recentemente sotto aspetti molteplici hanno illustrato analogie di reazioni generali fra organismo in gestazione ed organismo con tumore.

Si hanno in entrambi i casi profondi perturbamenti organici, umorali, biologici con differenze di grado e di durata, solo in parte di natura, a vantaggio della gravidanza, ed in armonia con la transitorietà di questo stato e la miglior sopportabilità e facilità di reagire e superarli da parte del soggetto giovane con organi ancora floridi e funzioni late.

Riequilibrare, modificare, correggere i disquilibri oncogeni, riportare la validità dei fattori oncolitici o inibitori con l' uso di sostanze che, direttamente per la loro costituzione o indirettamente per la stimolazione esercitata, possano ad un tempo determinare l' istolisi dei tessuti abnormi e impedirne la nuova formazione, è l'obietto della terapia istogena: elaborata sulla guida dei processi naturali di governo degli sviluppi e sulla conoscenza delle modificazioni messe in luce dalle ricerche sulla resistenza ai tumori mediante trattamento istogeno.

III.

Il contenuto critico delle obiezioni affidate al paragrafo terzo viene riassunto in una recisa negazione di ogni speranza nella terapia istogena, specie mediante i prodotti di autolisi dei tessuti.

A confortare dalla precoce sfiducia di Uffreduzzi, son venuti i giudizi di varî Autori, considerati tra i più competenti, grazie la lunga e precisa loro conoscenza dei problemi oncologici: Blumenthal F., v. Rembold, Lewin C., v. Klemperer, Barratt, Ewing, v. Graff e Ranzi. (1)

(1) Lewin C.: « Diese Versuche (Heilversuche mit Autolysaten) sind eine experimentelle Stütze für die therapeutische Verwendung des Tumors nach der Opera-

Come si vede agevolmente, non è difficile trovare opinioni autorevoli assai diverse da quella di Uffreduzzi.

Questo Autore tuttavia non solo già conclude sull'inefficacia degli autolizzati, ma con la stessa sollecitudine identifica con un esauriente reperto negativo a carico dei prodotti autolitici fetali, o normali in genere, l'uso prevalente degli autolisati neoplastici fatto finora dagli sperimentatori.

A me non sembra rigoroso nè prudente escludere gli effetti di una sostanza dimostrati da un primo studioso, solo perchè altri non hanno a breve distanza ripetuto le prove. (1)

Tanto più che Levin J. ha ottenuto la regressione di tumori in ratti sottoposti ad iniezioni di autolizzato omogeneo di fegato, e nei mesi scorsi Russell ha notato che adoperando tessuti embrionali in poltiglia su animali con tumori da innesto, questi se non regredivano presentavano sviluppo minore che nei controlli. Inoltre, Rohdenburg, Bullock, Johnston, Uhlenhuth, Werner, Dold e Bindseil, sia pure su pochi esemplari e con giuste riserve, hanno osservato la scomparsa di blastomi in ratti portatori di sarcoma trattati con estratti di tiroide o di timo; similmente Braunstein, Lewin C. e Meidner hanno ottenuto scomparsa di epiteliomi e sarcomi in topi e ratti sottoposti ad iniezioni di polpa splenica iperplasica da stimolazione istogena.

A questi risultati sperimentali, come ho già accennato, fanno riscontro nella terapia umana guarigioni o miglioramenti registrati in

tion zur Verhütung von Rezidiven und zur Vernichtung von etwa noch zurückgebliebenen metastatischen Tumoren ».

Blumenthal F.: « Ich glaube demnach, dass die Anwendung der Autovaccine nach der Methode, wie sie jetzt von mir und Lewin bei Tieren ausgearbeitet wurde, bei menschlichen Sarkomen noch Besseres leisten wird, als Rovsing gesehen hat, und dass sie bei dieser Geschwulstart um so mehr Verwendung verdient, als sie, worin alle Autoren übereinstimmen, absolut unschädlich ist ».

Klemperer: « Aber auch in praktischer Beziehung dürfte die Methode der Behandlung mit Tumorautolysaten nicht geringe Bedeutung besitzen ».

Lewin J.: « Different means, then, must be employed to liberate the greatest amount of ferments and entirely new methods will probably be created before conclusive results will be reached, but the viewpoint appears to be correct and the work seems to be pursued in the right direction ».

(1) Conferme di Dachs, Delause, Gilduyon, Bertrand.

seguito alla somministrazione di estratti di ghiandola mammaria nei miomi uterini: Fedoroff, Kalabin, Mekerttschiantz, Luncz, di estratti tiroidei o timici in tumori a varia sede: Foulerton, Pinkuss, Diesing, Woods, Jones, Veliaminoff, di emazie: Ross H.

Quanto agli autolizzati fetali nella terapia dei tumori dell' uomo oltre le regressioni di lunga durata notate da me, vi sono quelle rilevate da Egidi F., Betti, Artom, Fiori A. Queste osservazioni, che vanno prese finoggi nel limitato valore di accertamento di effetti temporanei, sono tuttavia in contrasto con la nullità di azione asserita da Austoni e Carraro, Weinberg.

Riguardo l' uso dei tessuti neoplastici i contributi sono ancora più numerosi, e nella stessa serie di esperimenti con autolizzati, le conferme sono più abbondanti ed esplicite di quelle ricordate e commentate da Uffreduzzi.

Una tra le prime conferme, viene da Cimoroni [1], e simili sono le osservazioni di Levin J. per il sarcoma di ratto, con l'aggiunta della variabilità dei risultati a seconda degli stipiti in esperimento.

Le ricerche di Blumenthal vengono considerate da Uffreduzzi non una conferma ma una contraddizione delle mie. Così la comune, nostra affermazione della regressione di innesti di sarcoma nei ratti per effetto delle iniezioni di autolizzato dello stesso tumore, ossia i risultati identici descritti da me e da Blumenthal, sono posposti ad un dettaglio di tec-

(1) Cimoroni: «Ho iniettato i liquidi in dosi piuttosto forti $^{1}/_{3}$ cmc., $^{1}/_{2}$ cmc., 1 cmc.; eseguivo l' iniezione a distanza; quando il tumore non regrediva e continuava la sua marcia praticavo l' iniezione nel suo spessore, a seconda dei bisogni, ogni 5-7-10 giorni

«Ecco i risultati: in sei topi, nei quali il tumore era grande quanto un pisello o un cece (15 giorni circa) si ebbe regressione e scomparsa senza che restassero tracce dell' innesto, dentro 10-15 giorni (di solito dopo due o tre iniezioni); in un caso il tumore rimase piccolo e così si mantenne per circa due mesi, io avevo eseguite le iniezioni di otto in otto giorni.

«Negli altri sei topi, il trattamento fu cominciato dopo 20-25 giorni dall' innesto (tumori grandi quanto una nocciola e più) ma il risultato terapeutico fu diverso; cinque topi morirono dopo 2-3 giorni dall' iniezione eseguita nello spessore del tumore: tutta la massa neoplastica si era fusa ed era diventata una poltiglia grigiastra».

nica, ad un particolare cui si dà il valore di contrasto sostanziale. Difatti, Blumenthal attribuiva agli autolizzati labilità maggiore di quella assegnata da me, ed io notavo che l'efficacia poteva durare più lungamente, conservando i prodotti di autolisi in termostato od alla temperatura ambiente invece che in ghiacciaia.

Successivamente, con la conferma del fatto essenziale anche le due mie asserzioni, riflettenti particolari di procedimento, sono state accertate.

Cimoroni e Lewin C. hanno potuto rilevare che i tumori dei topi e dei ratti regrediscono dietro impiego di autolizzati meno recenti di quelli adoperati da Blumenthal; quanto al resto Lewin C. e Blumenthal stesso hanno accettato l'ipotesi della perdita di efficacia da permanenza protratta a temperatura molto bassa. (1)

Ad ogni modo, anche quando fossero mancati i reperti di Lewin e di Cimoroni a sostegno della mia tesi, non mi sembra obiettivo confondere la quistione particolare della durata con la quistione fondamentale dell'effetto, per inferire una contraddizione inesistente.

Similmente, non mi pare esatta la maniera preferita da Uffreduzzi nell'esporre le ricerche di Lewin, poichè questi ha tenuto a distinguere le alte percentualità di regressione di autolizzato dello stesso ceppo su cui sperimentare e le percentuali basse da ceppo differente. (2)

(1) Ciò si rileva apertamente dalle parole di Lewin: «Demnach hat auch das Autolysat von 4-6 Wochen nach der Methode Ficheras noch eine Heilwirkung ausgeübt, die im ganzen ebenso stark ist wie die nach Blumenthal Angaben angewandte Versuchsanordnung der ersten Serie.

«Blumenthal glaubt, dass über 3 Tage alte Autolysate unwirksam sind. Er hat sie auf Eis aufbewahrt und dann keine Heilwirkung mehr gesehen. Vielleicht liegt der negatvie Erfolg Blumenthals darin begründet».

E lo stesso Blumenthal conviene in ciò: «Zweitens hat er (Lewin) gezeigt, dass die Autolysate, im Brutschrank verwahrt, ihre Wirksamkeit längere Zeit bewahren, während ich beim Stehenlassen auf Eis einen schnellen Rückgang der Wirkung konstatierte».

(2) Con osservanza a tale criterio Klemperer, sotto la cui guida le indagini vennero compiute, così riassume il lavoro di Lewin: «Die Versuche (Fichera, Blumenthal) sind von C. Lewin in unserm Institut mit grossem Erfolg wiederholt worden. Wirkliche Heilungen wurden unter 20 Versuchen 7 mal erzielt, wenn die

Poichè nelle citate ricerche gli esperimenti venivano condotti su stipiti virulenti, la cui regressione spontanea ad attecchimento assicurato od avanzato era eccezionale o rara, non si può dire siano mancate le conferme all'efficacia degli autolizzati neoplastici nell'oncologia sperimentale.

Nell' uomo i tentativi di cura coi costituenti di tumori e cogli autolizzati neoplastici non sono meno numerosi: han vantato risultati evidenti, con regressione di masse neoplastiche seguite sino alcuni anni: con liquido ascitico di cancerosi Hodenpyl, Küttner, Cuzzi, con residui-estratti Vaughan, Gaylord, con poltiglie, macerazioni od autolizzati Bertrand, Rovsing, Gaylord, Werner, von Graff e Ranzi.

E se vi sono risultati dubbii o negativi come quelli di Müller, Coca e Gilman, Delbet, Pinkuss, non mancano altri che destano fiducia. È appena comparsa una nota di von Graff e Ranzi nella quale, in base agli effetti delle iniezioni di autolizzato neoplastico, gli Autori concludono per l' importanza del metodo, in base all'applicazione fattane sul-l' uomo. (1) —

Behandlung mit dem Autolysat des eignen Tumorstamms durchgeführt war; dazu traten noch neun Fälle wesentlicher Verkleinerung der Tumoren und vier Fälle blieben unbeeinflusst. Wurde mit Autolysat von einem fremden Tumorstamm behandelt, so waren unter 20 Fällen nur 2 Heilungen und 5 wesentliche Besserungen zu erzielen ».

(1) Graff e Ranzi: « Unterziehen wir die genannten Fälle einer Kritik, so sind vor allem Fall 1 und 5 auszuscheiden. Es handelt sich dabei um inoperable Tumoren, bei welchen bei bestehendem Tumor die Injektion einmal des eigenen und einmal eines fremden, histologisch gleichartigen Tumors (Plattenepithelcarcinom) vorgenommen wurde. Diese kurativen Versuche scheinen, wie auch die Literatur zeigt, geringere Resultate zu versprechen.

« Von den restlichen 7 Fällen sind 4 an Rezidiv zu grunde gegangen, 3 zeigten kein Rezidiv. Am auffallendsten ist Fall 4. Die Patientin kam seit dem Jahre 1901 jedes zweite Jahr mit einem Rezidiv eines Fasciensarkoms in die Klinik. Seit der letzten Extirpation im Jahre 1907 mit folgender Injektion ihres eigenen Tumors dauernde Heilung.

« Es fällt uns natürlich keineswegs ein, aus der kleinen Zahl der Beobachtungen irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Wir wollten hier nur die Tatsache verzeichnen, dass in einzelnen Fällen, welche infolge der vorangeganenen Rezidive eine schlechte Prognose gaben, 3-4 Jahre nach der prophylaktischen Injektion ein neuerliches

— Conferme di Odier, Pinkuss, Bertrand, De Sonner, Hammler, Guillot e Daufresne, Levin e Luckenbein —

Naturalmente, anche gli Autori che registrano i migliori risultati non vantano la soluzione della cura dei tumori maligni, poichè gli esiti favorevoli non sono ancora per alcuno costanti, nè definitivi.

Anzi a varî Autori è occorso notare nuova evoluzione dopo scomparsa obiettiva o lunga sosta. Per constatazioni analoghe io stesso non posso dar valore decisivo alle precedenti prove, nè ho esposto gli ultimi saggi.

Qui l' importante è la ripetuta osservazione della scomparsa per varî mesi ovvero per uno o più anni di tessuti neoplastici, ciò che in contrapposto alla opinione di Uffreduzzi, incoraggia a studiare sempre più il metodo, per eliminare gli ostacoli che vi si frappongono. I quali fin da ora si comprende risiedono nella tecnica adoperata e nelle condizioni fisiopatologiche degli infermi.

La tecnica negli ultimi tempi è stata presa in considerazione sotto varî riguardi, specie per opera di Jobling, Bashford, Haaland, Murray, Moreschi, Gussio, Brancati, Rondoni, Higuchi, Woglom, Caravani.

Grazie alle loro ricerche si è in possesso di utili conoscenze sul trattamento con tessuti: taluni han fatto conoscere che risultati immunizzanti si ottengono solo a dosi ed intervalli opportuni, altrimenti si possono avere effetti dannosi caratterizzati da stato di ipersensibilità all' innesto neoplastico, legati a lesioni anatomiche ed istologiche dei visceri.

Da poche settimane Higuchi e Woglom, indipendentemente l' uno dall' altro, indagando le modalità della tecnica migliore per conferire refrattarietà ai tumori da innesto mediante tessuti normali o neoplastici, trovavano presso che le stesse dosi utili, e stabilivano limiti simili di tempo.

Dalle indagini di essi e da altre affini di Bashford, Haaland, Jobling, Apolant emerge che la resistenza compare entro 5-12-18 giorni, con

Tumorwachstum bisher ausgeblieben ist, wie schon früher bemerkt, scheinen ähnliche Beobachtungen auch am Heidelberger Samariterhaus vorzuliegen ».

Più interessanti sembrano i risultati raggiunti da Rovsing, così esposti da Blumenthal: « Rovsing hat unter 7 inoperablen Sarkomkranken, die mit dem eigenen Tumorbrei behandelt wurden, 3 Heilungen erzielt, und diese günstigen Resultate hat Rovsing erhalten, obwohl er zur Darstellung des Tumorbreis eine Methode benutzt hat, die sicherlich meiner Autolysierungsmethode weit nachsteht ».

un minimo di tempo per gli elementi più labili come i globuli rossi ed un massimo per quelli più resistenti come la pelle. Ciò che avvalora l'opinione secondo cui alla refrattarietà indotta partecipano, direttamente o indirettamente, i prodotti liberatisi dai tessuti iniettati e quelli derivanti dalla stimolazione da questi provocata nell' ospite.

La resistenza stessa, in base alle cennate ricerche, comincia a degradare dopo 15–18 giorni e lentamente si esaurisce. La qual cosa spiega la necessità dell' uso ripetuto dell' immissione dei tessuti nella terapia parallela alla immunità acquisita. In tal modo, però, si va incontro a difficoltà tuttora in esame, la cui soluzione potrà giovare al tentativo di cura.

Difatti, mentre la ipersensibilità e le lesioni indotte da dosi eccessive, specie in taluni emuntori, impongono attenersi a quantità piccole da iniettare, accade d'altra parte che nel lungo periodo che così si attraversa, gli organi già atrofici o perturbati per l'età avanzata divengono sempre meno atti ad iperfunzionare e reagire, chè anzi dopo un primo periodo la progressiva involuzione, ciclica, individuale e lo stesso maggior lavoro provocato, possono esaurire l' organo, donde la ripresa, magari rapida della proliferazione neoplastica, successivamente ad un periodo di regressione o sosta.

All' ipotesi di un tal meccanismo non contrasta, anzi soccorre, la dimostrazione finora lungamente cercata e non peranco riuscita di anticorpi specifici per trattamenti svariati a scopo sieroterapico, o per indagini diagnostiche. Onde, dai più si pensa a sostanze non rilevabili con gli attuali mezzi, a meccanismi difensivi ignoti; o meglio ancora finoggi più attendibilmente, non ad anticorpi corrispondenti specificamente alle sostanze adoperate; ma ad elaborazione esagerata o ridestata di sostanze oncolitiche, antagoniste paragonabili e sommantisi a talune di quelle deliberatamente introdotte coi tessuti adoperati.

In tal senso vanno interpretate le forze o sostanze difensive già da tempo ammesse, per chiarire la guarigione dopo interventi non completi e negli ultimi tempi vagamente, per quanto con convinzione, invocate da Czerny, Fromme, Bretschneider, Delbet, Korteweg, Butlin, Theilhaber, Fränkel.

La rapida rassegna precedente lascia rilevare quanti contributi recenti si riannodino ai concetti ed ai fatti da me svolti in precedenza, a sostegno della teoria dello disquilibrio oncogeno e della chemoterapia istogena.

Alterazioni, con difetto, nelle sostanze oncolitiche o inibitrici degli sviluppi, o perturbamenti, con eccesso, nelle sostanze morfogene, stimolatrici, sia in senso assoluto che relativo, possono influire sulla genesi dei tumori e su modificazioni di decorso autoctone o provocate.

Sempre riferendomi ai dati fondamentali, io aveva sostenuto gli stessi principî in rapporto alla regolazione, al freno incontrato da germi embrionali aberrati, o da residui neoplastici, non che ai casi di guarigione spontanea.

Contro l' applicazione dei principî da me enunciati, specie a tali fenomeni, si leva Uffreduzzi; ed anche in questo caso gli Autori più competenti non convengono nelle sue opposizioni. (1)

Circa la latenza postoperatoria di residui neoplastici io, fondandomi in particolar modo sui casi con reperto istologico, davo maggior peso a quelli in cui non si può verosimilmente parlare di nuova genesi: ad esempio, le metastasi emboliche da tumori melanotici in organi privi di cromatofori; le metastasi da impianto o da innesto riproducenti in seno a tessuti di cicatrice od a strati muscolari e sottocutanei, strutture epiteliali o complesse, identiche a quelle asportate; le metastasi ghiandolari linfatiche da neoplasmi di origine ectodermica.

Allora citavo i casi di Nunn, Gouley, Sibley, Williams, Guinard, Durante, Englisch, Schmidt, Fisher, Box, Hulke, Bignami, Backer-Braun, Pfannenstiel, Potherat, Schurman, Ohlshausen.

Oggi, dopo breve tempo, posso aggiungere nuove osservazioni di

(1) Cito Ehrlich, il quale, per ciò che riguarda la latenza di germi aberrati, scrive: « Ich bin überzeugt, dass aberrierende Keime bei dem kolossal komplizierten Verlauf der fötalen und postfötalen Entwicklung ausserordentlich häufig vorkommen, dass sie aber glücklicherweise bei der überwiegenden Mehrzahl der Menschen vollkommen latent bleiben, dank der Schutzvorrichtungen des Organismus. Würden diese nicht bestehen, so könnte man vermuten, dass das Karzinom in einer geradezu ungeheuerlichen Frequenz auftreten würde ».

Bretschneider, Lilley, Butlin, Polano, Steinthal, Hart, Riedel, Bartholomaeus, Theilhaber.

Notevoli fra essi: un caso di sarcoma melanotico del fegato, secondario a sarcoma melanotico dell'occhio asportato dieci anni avanti, illustrato da Lilley; un caso di noduli polmonari con struttura di mioadenocistoma, osservati dopo ventidue anni da un intervento per tumore dei genitali, esaminato da Hart; un caso di frattura da metastasi ossea da cancro della mammella estirpato da ventitre anni, descritto da Bartholomaeus.

Ma, Uffreduzzi, mette in dubbio le lunghe latenze da residui e si mostra incline a sostenere la genesi di nuovi tumori nello stesso soggetto. Ed io, accanto ai reperti sopra citati, noto che le due ipotesi sono state recentissimamente esaminate da Riedel, a proposito di un cancro della lingua recidivato dopo diciannove anni. Questo Autore sostiene, con gli altri, la recidiva ritardata in base all'osservazione di casi in cui la invasione metastatica dei gangli linfatici prossimiori, avvenuta obiettivamente da tempo, si mantenne fino a dieci anni prima di procedere oltre.

Anche alla possibilità di regressioni spontanee, parziali o complete di tumori dell' uomo, Uffreduzzi non presta fede. Io, riferendole alle variazioni oncogene, le aveva ammesse accogliendo i casi più attendibili, corredati di controllo microscopico, tra essi eran quelli di Gould, Czerny, Schuckardt, Marchand, Hoermann, Langhans, Bastianelli R. Oggi, altri ne posso aggiungere di Bretschneider, Gould, Bolognesi, Baum, Broeckaert, Mackenrodt, Theilhaber. (1)

Questi casi, agevolati da intervento e conseguente diminuzione di massa neoplastica, sono esempî di decorsi in cui il riequilibrio, per

(1) Theilhaber in alcune sue recentissime pubblicazioni ha scritto, in proposito: «Trotz aller dieser erschwerenden Umstände umfasst die Kasuistik der in den letzten Jahrzehnten beobachteten Spontanheilungen von vorgeschrittenen Karzinomen jetzt schon etwa 200 Fälle».

«Ich selbst habe in drei Fällen von Totalextirpation des Uterus wegen Carcinom makroskopisch erkennbare Krebsteile zurücklassen müssen. Eine dieser Patientinnen ist seit 3, eine seit 5 und eine seit 8 Jahren gesund. An den Genitalien ist nichts Abnormes nachweisbar».

aumento dell'attività oncolitica o per diminuzione del potere oncogeno, ossia da correzione in genere si mantiene sufficiente fino alla morte, dovuta ad altre ragioni e non all'affezione neoplastica stabilmente dominata.

La possibilità della guarigione spontanea è stata constatata da Bashford anche per i tumori primitivi degli animali, in cui è tuttavia assai più rara che pei tumori da innesto; e, costituisce, a giudizio dello stesso oncologo inglese, uno dei termini di paragone con la biologia dei blastomi dell' uomo. Mi sembra, quindi, che anche per questi ultimi problemi le obiezioni di Uffreduzzi non siano conformi a fatti ripetutamente e sufficientemente accertati.

In complesso a me pare che, non si debba negare tempo a idee e ricerche sorte da poco; le quali richiedono mezzi e lavoro prima di trovare la completa e giusta misura del loro valore.

Tanto più mi sento autorizzato a questo rilievo in quanto la parte sostanziale dei concetti da Uffreduzzi combattuti, come pensiero o dati di un solo Autore, si trova in pochi anni espressa o ripetuta da Rohdenburg, Bullock, Johnston, Tuffier, Grünbaum H. ed A., Cimoroni, Chvostek, Cuenot e Mercier, Gouget, Luncz, Fränkel, Almagià, Stoud, Fischel, Gussio, Brancati, Ricci, Pende, Magnini, Citelli, Perez, Theilhaber, Edelberg. (1)

(1) Scrive Almagià: «Tutto ciò tende ad escludere la opinione del Bashford, che le oscillazioni riscontrabili nella curva di evoluzione di un tumore sieno dovute soltanto a influenze proprie degli elementi del tumore, indipendentemente dall'ospite, e dimostra che il tumore si risente invece delle influenze che l'organismo ospite esercita su di esso per correlazioni umorali ed autorizza ad ammettere che le stesse influenze regolatrici dello sviluppo e del metabolismo dell'animale portatore, siano quelle che influiscono sullo sviluppo e sul metabolismo del tumore: un disordine di queste influenze, come il preponderare di una sull'altra, per esempio l'assunzione esagerata di principî chemomorfotici in rapporto con la mancata corrispondente attività limitatrice dello sviluppo, possono determinare quell'abnorme stimolo formativo caratteristico degli elementi neoplastici».

Notano i Grünbaum: « The work of Starling and Claypon on the internal secretion of the mammary gland naturally suggested to workers on cancer that perversion of internal secretion might have some relation to the formation of new growths. Such an hypothesis presupposes the existence within the organism of

Di guisa che, mi sembra lecito concludere che l'esame esteso e minuto dei fatti consegnati nella bibliografia degli ultimi anni, rivela nell'opera di molti Studiosi di oncologia un indirizzo evidentemente diverso da quello cui controllo e critica sull'argomento han condotto Uffreduzzi.

Per la bibliografia consultare i miei precedenti lavori e le recensioni sull'archivio *Tumori*.

separate substances which stimulate the normal growth and repair of the several organs and tissues, and that each substance is secreted either by its own special organ or by another organ or tissue. Under the former supposition malignant growth of such tissue would be very unlikely. Under the latter the result might be brought about either by hyper-secretion of the substance or by insufficient absorption thereof, whereby, in either case, the still absorbing tissues would receive an excess. Given an excess of hormone in the organism, together with a lesion or irritation of the tissue complementary to the hormone, unlimited growth might result ».

Similmente esprimesi Fränkel: « Ob nun die Harmonie der funktionellen Korrelation der Organe und Gewebe durch allgemeine oder lokale Einflüsse gestört wird, jedenfalls bewirkt diese Störung eine quantitative und qualitative Aenderung in den Beziehungen der einzelnen Gewebsarten zueinander und zum Stoffwechsel und darin wird gewiss die letzte Ursache zu suchen sein für jene biologische Aenderung des Zellenlebens, die der Entwicklung der Krebsgeschwülste zugrunde liegt ».